Peter Steinseifer

OPERATIVE THERAPIE MALIGNER MELANOME

Klinik und Behandlungsergebnisse an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München in den Jahren 1968 - 1975

Diss. München
1983

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco

OPERATIVE THERAPIE MALIGNER MELANOME

Klinik und Behandlungsergebnisse an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München in den Jahren 1968-1975

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Steinseifer
aus
Rosenheim
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. O. Braun-Falco

Mitberichterstatter: Dr. Konz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.7.1983

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

INHALTSANGABE

	Seite
A. Einleitung	1
B.I. Begriffsbestimmung "maligne Melanome"	2
1. Nosologie	2
2. Pathogenese	5
3. Klinik und Epidemiologie	7
a) Klinisches Erscheinungsbild	7
b) Differentialdiagnose und Fehldiagnose	9
II. Material und Methode	
1. Zusammensetzung	12
a) Geschlechtsverteilung	13
b) Klassifizierung und Jahresverteilung	14
c) Altersverteilung	16
d) Lokalisation	18
e) Einteilung nach Invasionstiefe	22
f) Maligne Melanome auf Naevuszellennaevus entstanden	24
g) Familiäre Disposition	25
h) Dauer des Bestehens	28
i) Tumorgröße	30
j) Operationsmethoden	31
2. Ergebnisse	38
a) Prognose in Abhängigkeit von der Invasionstiefe	39
b) Prognose in Abhängigkeit vom MM-Typ	42
c) Prognose in Abhängigkeit von der Lokalisation	47
d) Metastasenfreiheit nach 5 Jahren	52
e) Zeitliches Erscheinen von Metastasen	59
f) Beziehung zwischen Tumordurchmesser und Sterbequote	60

	Seite
g) Überlebensrate nach 5 Jahren	61
C. Diskussion	64
D. Zusammenfassung	81
E. Literaturverzeichnis	83

A. EINLEITUNG

In der Behandlung maligner Melanome steht augenblicklich die chirurgische Therapie im Vordergrund (8, 48, 62, 59, 60, 12, 40, 26, 56, 90, 89, 51, 37, 42, 98, 65). Abgesehen von einigen Autoren (80, 90, 92), die eine prä- bzw. postoperative Bestrahlung befürworten, ist heute die Frage nach der prophylaktischen regionären Lymphknotenausräumung (32, 96, 89, 12, 49, 38, 32, 85, 100) im Stadium I der Erkrankung noch nicht vollständig ausdiskutiert (8, 24, 4, 79, 29).

Sinn und Zweck dieser Arbeit ist es, Ergebnis und Prognose des ausgewerteten Patientenkollektivs, bei dem ausschließlich der Tumor radikal chirurgisch entfernt und keine prophylaktische Ausräumung regionärer Lymphknoten im Stadium I der Erkrankung durchgeführt wurde, anderen Berichterstattern gegenüberzustellen und mit ihnen zu vergleichen.

Auf andere Therapiemöglichkeiten maligner Melanome - endolympatische Radionuklidtherapie, extrakorporale Zytostatikaperfusion, aktive unspezifische Immuntherapie, - wird an dieser Stelle nicht eingegangen.

B. I. BEGRIFFSBESTIMMUNG "MALIGNE MELANOME"

1. Nosologie

Bei malignen Melanomen handelt es sich um bösartige Neoplasien, die von atypischen Melanocyten der Haut und der Schleimhaut ihren Ausgang nehmen und je nach Abwehrlage des Organismus frühzeitig oder später Metastasen setzen. Diese atypischen Melanocyten - ganz gleich um welchen Melanomtyp es sich handelt - sind sowohl in der Epidermis, im Korium und später auch im subcutanen Gewebe zu finden.

Klinisch lassen sich zwei Wachstumsphasen unterscheiden: Bei der Mehrzahl der malignen Melanome eine anfangs horizontale bzw. radiale Ausbreitungsphase, die sich über mehrere Jahre erstrecken kann. Anschließend folgt ein vertikales Wachstum. Einige maligne Melanome bevorzugen allerdings ein sofortiges Wachstum in die Tiefe. Entscheidend für die moderne Beurteilung maligner Melanome war die von CLARK et al. (16) und Mc GOVERN et al. (34) eingeführte Klassifikation, die auf klinischen und histologischen Unterschiedlichkeiten beruht und sich inzwischen weitgehend durchgesetzt hat.

Tab. 1: Klassifikation maligner Melanome

---

1. Lentigo - maligna - Melanom

   (Synonym: malignes Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh)

2. Superfiziell spreitendes Melanom

   (Synonym: Superficial Spreading Melanoma)

3. Primär knotiges Melanom

   (Synonym: Nodular Melanoma)

4. Akro - lentiginöses Melanom

Da ferner die Eindringtiefe des malignen Melanoms in enger Beziehung zur Prognose steht (15, 77, 47, 58, 25, 57, 86, 26, 50, 99, 41, 42, 96,) teilt man heute nach CLARK et al. (16) in folgende Mikrostadien (Level of invasion) ein:

Tab. 2: Definition der Eindringtiefe in "Levels" nach CLARK et al.

Level	Beschreibung
I	Tumorzellen allein in der Epidermis oberhalb der Basalmembran,
II	Tumorzellen durch die Basalmembran bis ins Str. papillare,
III	Tumorzellen bis in den Grenzzone zwischen Str. papillare und Str. reticulare,
IV	Invasion der Tumorzellen bis zwischen die Kollagenfasern im Str. reticulare,
V	Invasion der Tumorzellen bis in das subcutane Fettgewebe.

2. Pathogenese

Bis heute sind folgende Entwicklungsmöglichkeiten bekannt, aus denen ein malignes Melanom hervorgehen kann:

- aus klinisch normaler Haut

- aus pigmentierten Naevuszellennaevi

- aus Compoundnaevi

- aus Junktionalnaevi

- aus blauen Naevi

- aus Spindel- oder Epitheloidnaevus (= benignes juveniles Melanom oder Spitz-Tumor)

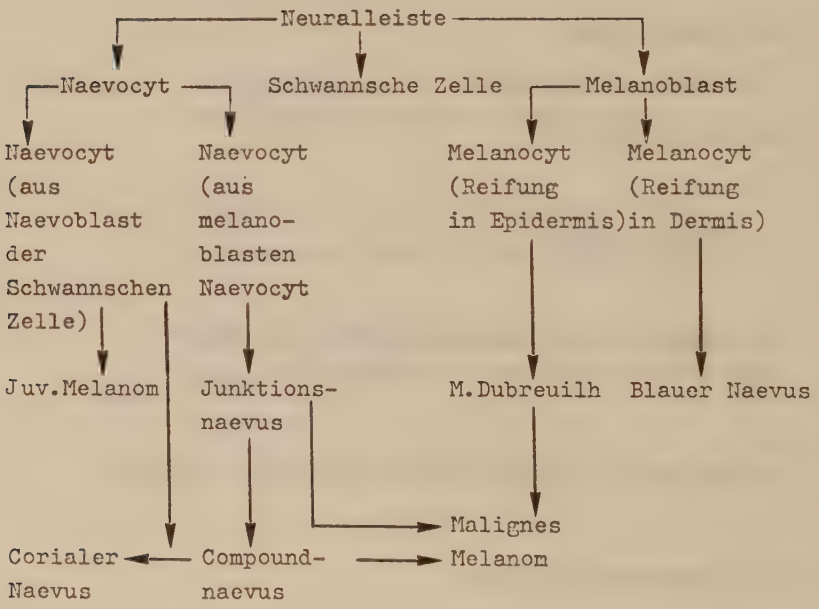
- aus Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh

- aus Xeroderma pigmentosa

- aus angeborenen Riesennaevi (Tierfellnaevi, Naevus giganteus)

Tabelle 3 zeigt die Entwicklung des malignen Melanoms aus der Neuralleiste nach MISHIMA, zitiert aus KÖHNLEIN und TROETSCHLER (59):

Tab. 3: Entwicklung des malignen Melanoms aus der Neuralleiste aus KÖHNLEIN (59) nach MISHIMA



3. Klinik und Epidemiologie

Die Angaben über die Häufigkeit von malignen Melanomen schwanken in der Literatur von 1,8 bis 4,2 Erkrankungen auf 100.000 Einwohnern:

- KORTING (66) 1,8/100000 Einw.
- Mc DONALD (aus 52) 2/100000 Einw.
- BERNDT (7) 2,7/100000 Einw.
- KOPF und BART (65) 4,2/100000 Einw.

Im Gegensatz zur weißen Bevölkerung, bei der die malignen Melanome 1 - 2% (81) aller bösartigen Geschwülste ausmachen, betragen sie bei der schwarzen Rasse nur 0,4% (68).

a) Klinisches Erscheinungsbild

Die Palette des klinischen Bildes eines malignen Melanoms ist so mannigfaltig, daß eine einheitliche und genaue Festlegung dieses Tumors nicht möglich ist, es gibt lediglich bestimmte Kriterien (siehe Tabelle 4), die einen Hinweis auf die Diagnose"malignes Melanom" zulassen.

Tab. 4: Zeichen und Verdachtszeichen für die Diagnose maligner Melanome (nach KORTING (67)).

Eine fragliche Veränderung oder Vorveränderung (zum Beispiel ein "Pigmentfleck") verändert sich in:

Größe:	rasches Wachstum nach Seite und/ oder Höhe (Protuberanz)
Form:	Entwicklung einer unregelmäßigen Begrenzung, Pigment- "Abfluß" in die umgebende Haut, Satelliten-herde
Oberfläche:	Schuppung, Verlust des Oberflächen-reliefs, vor allem der Follikel-markierung, Nässen, Krusten, Blu-tung, Erosion, Ulzeration, Ver-letzlichkeit
Farbe:	rasche Dunkelung, bezirksweise Hyper- oder Hypopigmentierung innerhalb des Tumors wie Spren-kelung oder Entstehung von achromen Flächen im Tumor
Umgebung:	entzündlicher roter Hof, ent-zündliches Infiltrat
subjektiven Hinweiszeichen:	Juckreiz, Schmerz

Der baldigen klinischen Diagnose kommt deshalb entscheidende Bedeutung zu, weil maligne Melanome bereits frühzeitig zu einer ausgedehnten Metastasierung neigen können. In der Regel werden zuerst die regionalen Lymphknoten befallen, anschließend kommt es dann zu einer hämatogenen Aussaat in die inneren Organe, bevorzugt sind Lunge, Leber, Darm, Pankreas, Herz, Niere und Gehirn (39, 65, 67).

Daher scheint es wichtig, eine klinische Einteilung der Stadien maligner Melanome festzusetzen (59, 8, 65, 36):

- Stadium I: ($T_1N_0M_0$) Primärtumor lokalisiert, kein Lymphknotenbefall

- Stadium II: ($T_1N_2M_0$) mit oder ohne Primärtumor aber mit klinischen regionalen Lymphknotenmetastasen

- Stadium III: ($T_1N_3M_3$) mit oder ohne Primärtumor aber mit hämatogenen oder lymphogenen Fernmetastasen.

b) Differentialdiagnosen und Fehldiagnosen

Auf Grund des überaus mannigfaltigen klinischen Erscheinungsbildes des malignen Melanoms ist auch die Zahl der differentialdiagnostisch in Frage kommenden Hautläsionen groß.

Tab. 5: Differentialdiagnose des malignen Melanoms nach O. BRAUN-FALCO (1974) in Anlehnung an H. STORCK et al. (1972), R.K. WINKELMANN (1972).

I. Pigmentierte melanocytische Veränderungen.

Pigmentierter Naevuszellennaevus (Naevus pigmentosus)
Pigmentierter und papillomatöser Naevuszellennaevus
Benignes juveniles Melanom
Blauer Naevus
Blauer Zellennaevus
Melanosis circumscripta praecancerosa (Lentigo maligna)

II. Epitheliale Veränderungen

Verruca seborrhoica senilis (Keratosis seborrhoica)
Pigmentiertes Basaliom
Verruca Vulgaris (mit Hämorrhagie)
Klarzellenacanthom, Melanoacanthom, apokriner Naevus, Keratoacanthom; Spiradenom
Hidrocystome noire
Pigmentiertes spinozelluläres Carcinom
Lichen obtusus
Black heel

III. Vasculäre Veränderungen

Thrombosiertes oder sklerosiertes Hämangiom
Granuloma pediculatum (pyogenicum)
Angiokeratom
Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum
Glomustumor
Subunguale oder subcorneale Hämorrhagie

IV. Dermale Veränderungen

Pigmentiertes Dermatofibrom
Pigmentiertes Histiocytom
Mastocytom
Neurofibrom

Einen umfassenden Überblick der differentialdiagnostischen Möglichkeiten beim malignen Melanom stellte BRAUN-FALCO 1974 (8) in Anlehnung an STORCK und WINKELMANN zusammen (siehe Tabelle 5), dessen inhaltliche Angaben gut mit den Anführungen anderer Autoren (65, 23, 76, 52, 57, 67, 77, 18) korrelieren. Daraus resultiert eine relativ hohe Rate von klinischen Fehldiagnosen, die in Tabelle 6 zusammengefaßt sind:

Tab. 6: Fehldiagnose in der Literatur

Autoren	klinisch nicht als MM erkannt	klinisch fälschlich als MM diagnostiziert
TRUAX et al. (aus 57)	keine Ang.	125%
KLEEMANN (57)	40 - 50%	keine Ang.
FRIEDRICH (28)	25%	133%
DELACRETAZ/JÄGER (23)	50%	136%
BRAUN-FALCO (8)	40 - 50%	150 - 180%
KOPF et al. (64)	64,4%	95,9%
STOOF (91)	20,8%	125%

II. MATERIAL UND METHODE

1. Zusammenfassung

An der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München wurden in den Jahren 1968 - 1975 insgesamt 437 Patienten wegen eines malignen Melanoms chirurgisch versorgt. Eine Aufschlüsselung dieser Zahl gibt Tabelle 7 wieder:

Tab. 7: Patientenkollektiv (1968 - 1975) an der Dermatologischen Universitätsklinik München.

Gesamtzahl der operierten Patienten	437
auswärts vorbehandelte Patienten	15
Patienten mit unbekanntem Primärtumor	16
Statistisch verwertetes Patientenkollektiv (primäre maligne Melanome Stadium I und II)	406

15 Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation bereits auswärts chirurgisch vorbehandelt und konnten

wegen fehlender histologischer Präparate statistisch nicht verwertet werden, ebenso 16 Patienten (3,6%), bei denen der Sitz des Primärtumors nicht festgestellt werden konnte. Diese Zahl deckt sich gut mit den Angaben von BAAB und Mc BRIDE (5), die bei 2446 Patienten in 4% der Fälle die Lokalisation des Primärtumors nicht ausfindig machen konnten.

Somit gelangten 406 Patienten mit primären malignen Melanomen der Stadien I und II zur statistischen Auswertung; die Diagnose "malignes Melanom" wurde in allen Fällen durch die Dermatologische Universitätsklinik histologisch gestellt. Außerdem erfolgte stets die Klassifizierung in einzelne Melanomtypen (Lentigo maligna-Melanom, superfiziell spreitendes Melanom, primär-knotiges Melanom) und die Festlegung des Levels (Mikrostadium) nach der Clark'schen Einteilung. Bei den Tumoren der ersten Jahrgänge wurden die histologische Einteilung und die Bestimmung des Levels retrospektiv vorgenommen. Bei allen Patienten wurde ohne sonstige Vor- oder Nachbehandlung der Tumor großzügig excidiert, wobei im Stadium I der Erkrankung die prophylaktische Ausräumung der regionären Lymphknoten grundsätzlich unterblieb.

a) Geschlechtsverteilung

Der Anteil des männlichen Geschlechts betrug insgesamt 35,5%, der des weiblichen überwog mit 64,5% bei weitem.

Die Mehrzahl der Patienten, nämlich 91,6% kam im klinischen Stadium I der Erkrankung in die Klinik (Tabelle 8)

Tab. 8: Geschlechtsverteilung und klinisches Stadium 1968 - 1975

	Klinisches Stadium I	II	Gesamt
Zahl der Patienten	372 (91,6%)	34 (8,4%)	406
Geschlecht: männlich	127 (34,1%)	17 (50%)	144 (35,5%)
weiblich	245 (65,9%)	17 (50%)	262 (64,5%)

b) Melanomklassifizierung und Jahresverteilung

Die histologische Klassifizierung der malignen Melanome (Stadium I und II) ergab:

- Lentigo - maligna Melanom (LMM): 13% (n = 53)
- Superfiziell spreitendes Melanom (SSM): 41,1% (n = 167)
- Primär knotiges Melanom (NM): 45,9% (n = 186)
- Akro - lentiginöses Melanom: (konnte im untersuchten Krankengut nicht festgestellt werden).

Die Trennung in Stadien zeigte, nach Jahren aufgeteilt, folgendes Bild:

Tab. 9a: Jahresverteilung der einzelnen Melanomarten, Stadium I.

Jahr	LMM	SSM	NM	Gesamt
1968	10	6	10	26
1969	9	18	15	42
1970	3	22	18	43
1971	16	10	26	52
1972	4	14	16	34
1973	-	21	22	43
1974	3	32	26	61
1975	7	34	30	71
Gesamt	52 (14%)	157 (42,2%)	163 (43,8%)	372 (100%)

Tab. 9b: Jahreshäufigkeit der einzelnen Melanom-Typen, Stadium II.

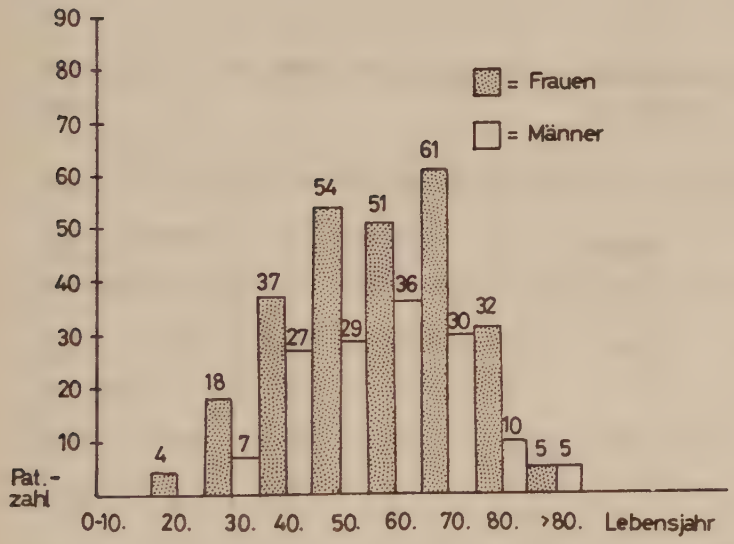
Jahr	LMM	SSM	NM	Gesamt
1968	-	-	1	1
1969	-	-	1	1
1970	-	2	3	5
1971	-	1	5	6
1972	-	1	2	3
1973	-	2	2	4
1974	1	3	7	11
1975	-	1	2	3
Gesamt	1(2,9%)	10(29,4%)	23(67,7%)	34(100%)

Dabei fällt der wachsende prozentuale Anteil des primär knotigen Melanoms im Stadium II der Erkrankung auf, wo es allein mehr als 2/3 aller Fälle ausmacht.

c) Altersverteilung

Das Alter der betroffenen Patienten ist in Tabelle 10 zusammengefaßt, auf eine Trennung in einzelne Melanomtypen und Stadien der Erkrankung wurde verzichtet.

Tab. 10: Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Operation (Stadium I und II).



Frauen erkrankten am häufigsten zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr - mit einem Gipfel im 7. Jahrzehnt -, die Männer zwischen dem 30. und 70. Jahr, der Gipfel lag im 6. Jahrzehnt.

d) Lokalisation

Tabelle 11a und 11b zeigen die Lokalisationsverteilung aller malignen Melanome zusammen, jeweils in Stadium I und II getrennt.

Tab. 11a: Lokalisation der malignen Melanome im Stadium I.

Sitz	Männer	%	Frauen	%	Gesamt	%
Kopf und Hals	14	11	51	20,8	65	17,4
Rumpf	68	53,5	53	21,6	121	32,5
Obere Extremität	12	9,5	31	12,7	43	11,6
Untere Extremität	33	26	110	44,9	143	38,5
Gesamt	127		245		372	

Der bevorzugte Sitz - sowohl im Stadium I als auch im Stadium II - ist bei den Männern der Rumpf, bei den Frauen die untere Extremität und die Kopf/Hals-Region.

Tab. 11b: Lokalisation der malignen Melanome im Stadium II.

Sitz	Männer	%	Frauen	%	Gesamt	%
Kopf und Hals	2	11,8	3	17,6	5	14,7
Rumpf	11	64,7	5	29,4	16	47,1
Obere Extremität	-	-	1	5,9	1	2,9
Untere Extremität	4	23,5	8	47,1	12	35,3
Gesamt	17		17		34	

In den Tabellen 12a und 12b werden die Lokalisationsverteilungen der einzelnen Melanomtypen - getrennt nach Stadien - herausgestellt.

Tab. 12a: Lokalisation der einzelnen Melanom-Typen im Stadium I in %.

Sitz	LMM		SSM		NM	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Kopf und Hals	35,3	57,1	8,3	16,5	6,5	12,9
Rumpf	29,4	14,3	56,3	24,8	58,0	20,8
Obere Extremität	-	8,6	12,5	11,0	9,7	15,8
Untere Extremität	35,3	20,0	22,9	47,7	25,8	50,5
	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tab. 12b: Lokalisation der einzelnen Melanom-Typen im Stadium II in %.

Sitz	LMM ♂	LMM ♀	SSM ♂	SSM ♀	NM ♂	NM ♀
Hals und Kopf	-	100,0	-	-	16,7	18,2
Rumpf	-	-	80,0	60,0	58,3	18,2
Obere Extremität	-	-	-	-	-	9,1
Untere Extremität	-	-	20,0	40,0	25,0	54,5
		100%	100%	100%	100%	100%

Die Prädilektionsstelle des Lentigo - maligna - Melanoms ist bei Frauen und Männern gleichermaßen die Kopf/Hals-Region; das superfiziell spreitende Melanom kommt bei Frauen an der unteren Extremität, bei Männern am Rumpf häufiger vor; das gleiche gilt für das primär knotige Melanom.

e) Einteilung nach Invasionstiefe

Die einzelnen klinisch-makroskopischen Melanom-Typen können histologisch nach Invasionstiefen ("Level of invasion" nach CLARK Tabelle 2) eingeteilt werden (Tabelle 13a und 13b).

Tab. 13a: Invasionstiefe der einzelnen Melanom-Typen im Stadium I in %.

Invasionstiefe	LMM ♂	LMM ♀	SSM ♂	SSM ♀	NM ♂	NM ♀	Gesamt
I	-	2,8	-	-	-	-	0,3
II	11,8	11,4	12,5	9,2	-	1,0	6,2
III	23,6	37,1	47,9	47,7	11,3	17,0	31,2
IV	64,6	45,9	37,5	34,8	87,1	70,0	55,6
V	-	2,8	2,1	8,3	1,6	12,0	6,7
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tab. 13b: Invasionstiefe der einzelnen Melanom-Typen im Stadium II in %.

Invasions-tiefe	LMM ♂	LMM ♀	SSM ♂	SSM ♀	NM ♂	NM ♀	Gesamt
I	-	-	-	-	-	-	-
II	-	100,0	-	-	-	-	2,9
III	-	-	20,0	20,0	8,3	9,1	11,8
IV	-	-	40,0	80,0	83,4	72,7	70,6
V	-	-	40,0	-	8,3	18,2	14,7
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Zum Zeitpunkt der Operation waren 55,6% aller malignen Melanome bis ins Stratum reticulare (Invasionstiefe IV) vorgedrungen. Diese Eindringtiefe fand sich am häufigsten beim primär knotigen Melanom, am seltensten beim superfiziell spreitenden Melanom.

Im klinischen Stadium II der Erkrankung wiesen bereits über 70% der Tumoren eine Invasionstiefe IV auf.

f) Maligne Melanome auf Naevuszellennaevus (NZN)

In der Literatur gibt es über die Entwicklung maligner Melanome innerhalb eines Naevuszellennaevus unterschiedliche Angaben, die nach KAPLAN (54) zwischen 2% und 42% schwanken. Die Entstehung eines malignen Melanoms aber aus einem Naevuszellennaevus ist bis heute nicht eindeutig geklärt (siehe S. 66). Die Zahl der auf Naevuszellennaevi entstandenen malignen Melanome enthält Tabelle 14:

Tab. 14: Anzahl der malignen Melanome, die auf einem NZN entstanden sind.

	Histologische Diagnose		Anamnestisch klinisch	
SSM	13	7,8%	27	16,2%
NM	25	13,5%	36	19,4%
Gesamt	38	10,8%	63	17,8%

Histologisch konnte in 10,8% der Fälle ein malignes Melanom zusammen mit einem Naevuszellennaevus nachgewiesen werden. Die um 7% höher liegende klinisch-anamnestische Rate ist auf zweierlei Gründe zurückzuführen: Einmal auf die teilweise ungenauen Angaben der Patienten selbst, die oft den Beginn eines langsam wachsenden malignen Melanoms nicht von einem bereits länger bestehenden Naevuszellennaevus unterscheiden können, andererseits wird bei der histologischen Schnittführung ein vorliegender NZN, der sich vielleicht am Rand eines Präparates befindet, nicht immer erfaßt.

g) Familiäre Disposition

Über die ersten Fälle von hereditären malignen Melanomen wurde schon 1952 von CAWLEY (14) und GREIFELT (35) berichtet. Nach neueren Angaben und Berichten in der Literatur kann das Auftreten von hereditären malignen Melanomen als gesichert angenommen werden (69, 9, 27, 73). Sie zeichnen sich durch ein frühes Manifestationsalter und das Vorkommen von multiplen primären Melanomen (9) aus. Die Häufigkeit hereditärer maligner Melanome schwankt in der Literatur zwischen 1% und 10% aller maligner Melanome (65, 94, 3). Als Erbgang wird eine polygenetische (72) Vererbung diskutiert oder eine autosomal dominante (3). Auch beim sogenannten BK - Mole - Syndrom (19, 27) wird ein

autosomal dominanter Erbgang angenommen. Hierbei handelt es sich um eine Sonderform des hereditären malignen Melanoms. Es betrifft Familien, bei denen mehrere Familienmitglieder klinisch und histologisch atypische Naevuszellennaevi aufweisen. Sie sind über das gesamte Integument verteilt unter Bevorzugung des oberen Stammes. Histologisch handelt es sich um Naevuszellennaevi vom Compound-Typ mit zusätzlicher atypischer melanozytischer Hyperplasie in und unter der Epidermis, lymphozytärem Infiltrat in der Dermis, Fibroplasie und Gefäßneubildungen (19). Außerdem fanden BRAUN-FALCO et al. (9) stellenweise Nucleoli und einzelne mehrkernige Risenzellen in den melanozytischen Zellen.

Die Koinzidenz maligner Melanome mit anderen malignen Neoplasien ist in Tabelle 15 dargestellt:

Tab. 15: Auftreten von anderen malignen Neubildungen im Patientenkollektiv (406) und in deren Familie.

	Maligne Neubildungen bei Patienten mit MM		Maligne Neubildungen in der Familie von Patienten mit MM	
Haut	18	4,4%	3	0,7%
Interne Tumoren	20	4,9%	48	11,8%
Gesamt	38	9,3%	51	12,5%

Fast jeder 10. Patient wies bei sich eine weitere maligne Neubildung - entweder an der Haut oder in anderen Organen - auf und jeder 8. war familiär durch das Vorkommen einer bösartigen Geschwulst belastet, wobei nur die Verwandtschaft 1. Grades als Bezug genommen wurde. LYNCH et al. (72) fanden sogar bei 20% der Melanompatienten zusätzlich andere bösartige Geschwülste.

h) Dauer des Bestehens

Über die Entstehungsdauer der einzelnen Melanom-Typen herrscht in der Literatur ziemliche Übereinstimmung. CLARK (18) erwähnt für das Lentigo - maligna - Melanom eine lange Wachstumsdauer von durchschnittlich 10 - 15 Jahren, wobei sogar ein Fall von 53 Jahren einer bestehenden Pigmentläsion beschrieben wird. Ebenfalls über mehrere Jahre (4 - 5) entwickelt sich das superfiziell spreitende Melanom, wogegen das primär knotige Melanom - von Ausnahmen abgesehen - innerhalb weniger Monate entstehen kann. PAUL (78) weist ebenfalls auf die lang dauernde Tumorentwicklung beim Lentigo - maligna - Melanom und beim superfiziell spreitenden Melanom und auf die kurze Wachstumsperiode des primär knotigen Melanoms hin.

Tab. 16: Angabe der Patienten über die Dauer des Bestehens der malignen Melanome.

Jahre	LMM	SSM	NM	Gesamt
$< \frac{1}{2}$	15,1%	16,8%	21,5%	18,7%
$\frac{1}{2}$ - 1	5,7%	18,0%	21,0%	17,7%
1 - $1\frac{1}{2}$	11,3%	14,4%	15,0%	14,3%
$1\frac{1}{2}$ - 2	15,1%	2,4%	5,4%	5,4%
2 - $2\frac{1}{2}$	9,4%	10,8%	10,8%	10,6%
$2\frac{1}{2}$ - 3	-	4,8%	0,5%	2,2%
> 3	41,5%	26,3%	19,9%	25,4%
Angabe fehlt	1,9%	6,5%	5,9%	5,7%

41,5% der Patienten mit Lentigo - maligna - Melanom gaben an, der Tumor bestehe länger als 3 Jahre, nach anamnestischer Aussage der Patienten mit primär knotigem Melanom war der Tumor in 42,5% der Fälle innerhalb der letzten 12 Monate entstanden. Die Mehrzahl der superfiziell spreitenden Melanome (26,3%) hatte eine Entstehungsdauer von über 3 Jahren.

i) Tumorgröße

Jeder Tumor wurde vor der chirurgischen Behandlung genau gemessen und der Betrag des größten horizontalen Durchmessers bestimmt (Tab. 17).

Tab. 17: Tumorgröße und Lokalisation bei 406 Patienten mit malignen Melanomen.

Größe (mm)	Kopf und Hals	Rumpf	Extremität	Gesamt
<5	4,3%	-	2,5%	2,0%
6 - 10	10,0%	12,4%	23,6%	17,5%
11 - 20	42,9%	47,4%	51,8%	48,8%
21 - 30	25,7%	19,7%	17,1%	19,4%
>30	15,7%	18,2%	4,5%	11,1%
Angabe fehlt	1,4%	2,3%	0,5%	1,2%

Die Auswertung ergibt, daß 80% der Patienten erst dann den Arzt aufsuchen, wenn die Geschwulst bereits die Größe von 1 cm überschritten hat.

j) Operationsmethoden

Bei jedem Patienten wurde in gleicher Weise verfahren:

Stand die Diagnose "malignes Melanom" fest, so wurde der Tumor in Vollnarkose bzw. Leitungsanästhesie möglichst mit einem Sicherheitsabstand von ca. 5 cm nach allen Seiten, zur Tiefe hin bis zur Muskelfaszie im Gesunden excidiert, und der entstandene Defekt je nach Größe und Lokalisation mit folgender Methode gedeckt:

1. Mobilisationsplastik und primärer Verschluß.

2. Freie Hauttransplantation, entweder Spalthautlappen oder Vollhautlappen.

3. Vaskularisierte Nahlappenplastik, bei der der Lappen aus der unmittelbaren Nähe des Defekts stammt.

Auf die einzelnen Indikationen für die jeweiligen Möglichkeiten zur Defektdeckung kann hier nicht näher eingegangen werden (siehe S. 63). War eine Defektdeckung nicht möglich, so wurde die Amputation bzw. Teilamputation (z.B. Ohr, Penis, Finger) vorgenommen. Konnte die Diagnose "malignes Melanom" nicht mit Sicherheit gestellt werden, wurde eine Excisionsbiopsie mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm durchgeführt und das Präparat einer sofortigen intraoperativen Kryostat-Schnellschnitt-Diagnose unterzogen, so daß der Eingriff bei positivem Befund erweitert werden konnte. Bei zweifelhaften Fällen, d.h. die definitive Diagnose "malignes Melanom" war im Schnellschnitt nicht mit Sicherheit zu stellen, wurde die Operation wie bei einem Melanom ausgeführt.

In keinem Fall des Stadiums I der Erkrankung wurden jedoch die regionalen Lymphknoten mitausgeräumt. Seit Jahren gibt es ein Für und Wider über den Wert der prophylaktischen Lymphknotenausräumung beim malignen Melanom im klinischen Stadium I. Die Befürworter dieser Methode sind der Meinung, daß bei einer großen Zahl von Melanomen sich im Bereich der regionalen Lymphabflußwege Mikrometastasen abgesiedelt haben. Durch die Untersuchungen von WEIDNER und HORNSTEIN (100), die in 30% klinisch nicht befallener Lymphknoten Mikrometastasen eines malignen Melanoms fanden, wurden diese Behauptungen unterstützt.

Jedoch die Gegner der prophylaktischen Lymphknotenausräumung vertreten die Meinung, daß diese Mikrometastasen durch einen körpereigenen immunkompetenten Zerstörungsmechanismus eine geringe biologische Aktivität besäßen. VERONESI et al. (97) zeigten in einer multizentrischen Studie, daß bei malignen Melanomen der Extremitäten die prophylaktische Lymphknotenausräumung keinerlei Prognoseverbesserung mit sich bringt.

Die Operationsmethoden wurden zu den Lokalisationen in Beziehung gesetzt (Tabelle 18 a - 18c):

Tab. 18a: Operationsmethoden am Kopf und Tumorgröße.

Größe (mm)	Primär-verschluß	Freies Haut-transplantat	Verschiebe-plastik	Sonstige (Ablatio usw.)
<5	-	-	3	-
6-10	3	1	3	-
11-20	6	9	13	2
21-30	-	13	5	-
>30	1	9	1	-
Angabe fehlt	1	-	-	-
Gesamt	11	32	25	2
	15,7%	45,7%	35,8%	2,8%

Tab. 18b: Operationsmethoden am Rumpf und Tumorgröße.

Größe (mm)	Primär-verschluß	Freies Haut-transplantat	Verschiebe-plastik	Sonstige (Ablatio usw.)
<5	-	-	-	-
6-10	6	8	3	-
11-20	25	28	12	-
21-30	13	9	5	-
>30	11	9	3	2
Angabe fehlt	2	1	-	-
Gesamt	57	55	23	2
	41,6%	40,1%	16,9%	1,4%

Durch die direkte Nachbarschaft wichtiger funktioneller Organe (Auge, Nase) ergeben sich am Kopf bei Deckung eines entstandenen Defektes die größten Probleme:

Die häufigste Operationsmethode war zu 45,7% die freie Hauttransplantation, die hauptsächlich an der Stirn und am Capillitium angewandt wurde. Befriedigendere ästhetische Ergebnisse liefert die Verschiebeplastik, die vorwiegend Verwendung an den Wangen, der seitlichen Wangenregion und im Lippenbereich (35,8%) fand.
Wo genügend Haut für eine Mobilisation der Wundränder zur Verfügung stand, wie etwa am Rumpf, war der primäre Wundverschluß mit 41,6% die am meisten durchgeführte Methode. An den Extremitäten wurde in 88% der Fälle der Defekt mit einem freien Hauttransplantat verschlossen, das sich postoperativ an dieser Lokalisation am besten bewährt hat.

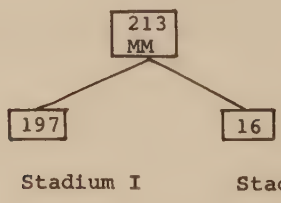
Tab. 18c: Operationsmethoden an den Extremitäten und Tumorgröße.

Größe (mm)	Primär-verschluß	Freies Haut-transplantat	Verschiebe-plastik	Sonstige (Ablatio usw.)
<5	-	4	-	1
6-10	5	40	-	2
11-20	10	92	-	1
21-30	2	31	-	1
>30	1	7	-	1
Angabe fehlt	-	1	-	-
Gesamt	18	175	-	6
	9,0%	88%	-	3%

2. Ergebnisse

Um eine Aussage über die Heilungsrate eines bestimmten Malignoms treffen zu können, hat sich im allgemeinen ein Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren eingebürgert. Auch die Literaturangaben über die Prognose des malignen Melanoms beziehen sich hauptsächlich auf diese Zeitangabe (40, 96, 59, 26, 97). Grundsätzlich werden an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München alle Patienten mit der histologischen Diagnose "malignes Melanom" einer regelmäßigen Nachkontrolle unterzogen, und zwar im 1. und 2. postoperativen Jahr vierteljährlich, im 3. Jahr alle vier Monate, im 4. Jahr halbjährlich und über das 5. Jahr hinaus jährlich. Denn es hat sich gezeigt, daß das maligne Melanom im Gegensatz zu anderen bösartigen Tumoren eine eigene typische Absterbekurve hat, die erst nach ca. 8 Jahren die Asymptote eines definierten Überlebensprozentsatzes ergibt (46).

Für einen 5-Jahresüberblick standen aus dem gesamten Patientenkollektiv die Jahrgänge 1968-72 zur Auswertung zur Verfügung. Die Gesamtzahl dieser Patienten betrug 213.



Es soll in der prognostischen Beurteilung besonders das Stadium I herausgestellt werden, da hier - wie oben erwähnt - im Vergleich zu fast allen anderen Autoren die prophylaktische regionäre Lympknotenausräumung nicht durchgeführt wurde.

a) Prognose in Abhängigkeit von Invasionstiefe

Von 197 Patienten im Stadium I aus den Jahren 1968-72 mußten 25 Fälle aus folgenden Gründen eliminiert werden:

- 15 Patienten konnten nicht über einen Zeitraum von 5 Jahren verfolgt werden
- 10 Patienten starben innerhalb der 5 Jahre an anderen Todesursachen.

Das statistisch verwertbare Kollektiv betrug demnach 172 Patienten; von diesen überlebten 5 Jahre 75% (129 Patienten), d.h. 43 Patienten (25%) starben innerhalb von 5 Jahren an einem malignen Melanom.

Die Patienten mit Invasionstiefe I und II überlebten alle. Die Überlebensquote bei Invasionstiefe III betrug 85,2% und sank bei Invasionstiefe IV auf 66,6%. Unter der Gruppe mit Invasionstiefe V überlebten 88,9%, wobei zu berücksichtigen wäre, daß die geringe Anzahl von 9 Patienten in dieser Gruppe für eine signifikante prognostische Aussage kaum in Frage kommt (Tabelle 19a).

Tab. 19a: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts mit malignem Melanom in Abhängigkeit von der Invasionstiefe im Stadium I.

Invasionstiefe	Gesamtzahl	Nicht verfolgbar	Andere Todesursachen	Geheilte Zahl	Am MM verstorben	Überlebensrate
I	1	-	-	1	-	100%
II	7	1	-	6	-	100%
III	62	4	4	54	8	85,2%
IV	117	10	5	102	34	66,6%
V	10	-	1	9	1	88,9%
Gesamt	197	15	10	172	43	75,0%

Beim Vergleich der Überlebensquote von Frauen und Männern (Tabelle 19b und c) weisen die Frauen mit 80,5% gegenüber 64,4% der Männer eine wesentlich günstigere Prognose auf, bei beiden Geschlechtern zeigt sich auch hier die abfallende Tendenz von Invasionstiefe I zu Invasionstiefe IV.

Tab. 19b: 5-Jahres-Überlebensrate beim männlichen Geschlecht in Abhängigkeit von der Invasionstiefe im Stadium I.

Invasionstiefe	Gesamtzahl	Nicht verfolgbar	Andere Todesursachen	Gereinigte Zahl	Am MM verstorben	Überlebensrate
I	-	-	-	-	-	-
II	2	-	-	2	-	100%
III	14	-	-	14	5	64,3%
IV	45	2	1	42	16	61,9%
V	1	-	-	1	-	100,0%
Gesamt	62	2	1	59	21	64,4%

Tab. 19c: 5-Jahres-Überlebensrate beim weiblichen Geschlecht in Abhängigkeit von der Invasionstiefe im Stadium I.

Invasionstiefe	Gesamtzahl	Nicht verfolgbar	Andere Todesursache	Gereinigte Zahl	Am MM verstorben	Überlebensrate
I	1	-	-	1	-	100%
II	5	1	-	4	-	100%
III	48	4	4	40	3	92,5%
IV	72	8	4	60	18	70,0%
V	9	-	1	8	1	87,5%
Gesamt	135	13	9	113	22	80,5%

b) Prognose der einzelnen Melanom-Typen

Eindeutig erweist sich in den zahlreichen Statistiken das primär knotige Melanom als der Melanom-Typ mit der schlechtesten Prognose (33, 16, 17, 47, 87, siehe Tabelle 29), das Lentigo - maligna - Melanom als dasjenige mit der besten Prognose (16, 17, 33, 47, 87).

Auch bei der Auswertung der einzelnen Melanom-Typen des vorliegenden Krankenguts war die Prognose für das Lentigo-maligna-Melanom und das superfiziell spreitende Melanom mit jeweils knapp über 80% Überlebende deutlich besser als die des knotigen Melanoms mit 66,2% (Tabelle 20a-c). Bei der Trennung der Geschlechter zeigten sich signifikante Unterschiede der einzelnen Melanom-Typen:
Während beim knotigen Melanom die Überlebensrate beider Geschlechter annähernd gleich groß war (Männer: 65,6%, Frauen: 66,6%), lag sie bei den beiden anderen Typen bei den Frauen deutlich höher. Am auffallendsten war die Divergenz beim superfiziell spreitenden Melanom: Hier lag die Überlebensrate der Frauen ca. 40% höher als bei den Männern (Tabelle 20b). Die beste Prognose bei den Frauen hatte das superfiziell spreitende Melanom, bei den Männern das Lentigo-maligna-Melanom, das jedoch beim Mann wesentlich seltener auftritt.

Tab. 20a: LMM: 5-Jahres-Überlebensrate beim männlichen und weiblichen Geschlecht in Abhängigkeit von der Invasionstiefe in Stadium I.

Invasionstiefe	Lentigo-maligna-Melanom			Männer			Frauen		
	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate
I	1	-	100%	-	-	-	1	-	100%
II	4	-	100%	2	-	100%	2	-	100%
III	13	3	76,9%	4	2	50%	9	1	88,9%
IV	14	3	78,6%	6	1	83,3%	8	2	75%
V	1	-	100%	-	-	-	1	-	100%
Gesamt	33	6	81,8%	12	3	75%	21	3	85,7%

Tab. 20b: SSM: 5-Jahres-Überlebensrate beim männlichen und weiblichen Geschlecht in Abhängigkeit von der Invasionstiefe in Stadium I.

Invasionstiefe	Superfiziell spreitendes Melanom			Männer			Frauen		
	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate
I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	2	-	100%	-	-	-	2	-	100%
III	32	4	87,5%	7	3	57,1%	25	1	96%
IV	25	7	72%	7	4	42,9%	18	3	83,3%
V	3	-	100%	1	-	100%	2	-	100%
Gesamt	62	11	82,3%	15	7	53,3%	47	4	91,5%

Tab. 20c: NM: 5-Jahres-Überlebensrate beim männlichen und weiblichen Geschlecht in Abhängigkeit von der Invasionstiefe in Stadium I.

Invasionstiefe	Knotiges Melanom			Männer			Frauen		
	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate
I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III	9	1	88,9%	3	-	100%	6	1	83,3%
IV	63	24	61,9%	29	11	62%	34	13	61,8%
V	5	1	80%	-	-	-	5	1	80%
Gesamt	77	26	66,2%	32	11	65,6%	45	15	66,6%

c) Prognose in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors

Die schlechteste Prognose wiesen mit 56,9% Überlebensrate bei beiden Geschlechtern die malignen Melanome mit Sitz am Rumpf auf, die beste bei den Männern die Melanome der unteren Extremität mit 80%, bei den Frauen die der oberen Extremität mit 100% (Tabelle 21).
Die Aufgliederung in die einzelnen Melanom-Typen erbrachte keine Unterschiede: Maligne Melanome an der oberen Extremität hatten die beste, diejenigen am Rumpf die schlechteste Lebenserwartung (Tabelle 22a-c).

Tab. 21: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit malignem Melanom beim weiblichen und männlichen Geschlecht in Bezug auf Lokalisation im Stadium I.

Lokalisation	Gesamtzahl			Männer			Frauen		
	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate
Kopf u.Hals	28	4	85,7%	4	1	75%	24	3	87,5%
Rumpf	58	25	56,9%	31	15	51,6%	27	10	63%
Obere Extremität	15	1	93,3%	4	1	75%	11	0	100%
Untere Extremität	71	13	81,7%	20	4	80%	51	9	79,2%
Gesamt	172	43	75%	59	21	64,4%	113	22	80,5%

Tab. 22a: LMM: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit malignem Melanom beim weiblichen und männlichen Geschlecht in Abhängigkeit der Lokalisation im Stadium I.

Lokalisation	Lentigo-maligna-Melanom			Männer			Frauen		
	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate
Kopf u. Hals	12	1	91,7%	2	-	100%	10	1	90%
Rumpf	8	3	62,5%	5	2	60%	3	1	66,6%
Obere Extremität	2	-	100%	-	-	-	2	-	100%
Untere Extremität	11	2	82%	5	1	80%	6	1	83,3%
Gesamt	33	6	81,8%	12	3	75%	21	3	85,7%

Tab. 22b: SSM: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit malignem Melanom beim weiblichen und männlichen Geschlecht in Abhängigkeit der Lokalisation im Stadium I.

Lokalisation	Superfiziell spreitendes Melanom			Männer			Frauen		
	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate
Kopf u. Hals	10	1	90%	1	0	100%	9	1	88,9%
Rumpf	19	7	63,2%	7	5	28,6%	12	2	83,3%
Obere Extremität	3	0	100%	1	0	100%	2	0	100%
Untere Extremität	30	3	90%	6	2	66,6%	24	1	95,8%
Gesamt	62	11	82,3%	15	7	53,3%	47	4	91,5%

Tab. 22c: NM: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit malignem Melanom beim weiblichen und männlichen Geschlecht in Abhängigkeit der Lokalisation im Stadium I.

Lokalisation	Knotiges Melanom			Männer			Frauen		
	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate	Bereinigtes Kollektiv	An MM verstorben	Überlebensrate
Kopf u. Hals	6	2	66,6%	1	1	0%	5	1	80%
Rumpf	31	15	51,6%	19	8	57,9%	12	7	41,7%
Obere Extremität	10	1	90%	3	1	66,6%	7	0	100%
Untere Extremität	30	8	73,3%	9	1	88,9%	21	7	66,6%
Gesamt	77	26	66,2%	32	11	65,6%	45	15	66,6%

d) Erscheinungsfreiheit innerhalb von 5 Jahren
(Weder klinisch erfaßbare lymphogene noch haematogene Metastasen entwickelt)

Die Literaturangaben zeigen deutlich die Abhängigkeit der 5-Jahres-Erscheinungsfreiheitsrate von der mikroscopischen Eindringtiefe des Tumors: Je tiefer der Tumor in die Haut eingedrungen ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit von späteren Metastasen. BRESLOW (11) gibt an, daß bei einer Invasionstiefe II die Metastasenfreiheit noch 97,4% beträgt, während sie bei einer Invasionstiefe V bereits auf 33,3% abgefallen ist. Zum selben Ergebnis kamen auch WANEBO (98) und DONELLAN (25), während bei FRANKLIN (26) die Wahrscheinlichkeit eines Metastasenbefalls bei einer Invasionstiefe V des malignen Melanoms schon 93,5% beträgt (siehe Tabelle 32).

Von den 172 Patienten aus dem Kollektiv der Jahrgänge 1968-72 blieben 105 Patienten, das sind 61%, im Lauf von 5 Jahren metastasenfrei; bei den Männern waren es 57,6%, bei den Frauen 62,8% (Tabelle 23), ein Wert, der auch die günstigere Überlebensquote der Frauen unterstreicht.

Bei Invasionstiefe I handelte es sich um 1 Patientin, die 30 Monate nach der Operation regionale Lymphknotenmetastasen entwickelte, aber 5 Jahre überlebte.

Aus der Gruppe mit Invasionstiefe II (n = 6) entwickelte kein Patient Metastasen (100%).

Von den 54 Patienten mit Invasionstiefe III blieben 39 Personen (72,2%) innerhalb 5 Jahre metastasenfrei.

Von 102 Personen mit Invasionstiefe IV hatten 56 Patienten (54,9%) in diesem Zeitraum keine Metastasenaussaat.

Das schlechteste Ergebnis zeigte sich bei der Invasionstiefe V: Hier traten in 5 von 9 Fällen bereits Metastasen im 5-Jahreszeitraum auf, die Metastasenfreiheit betrug demnach nur noch 44,4%.

Mit zunehmender Invasionstiefe des malignen Melanoms nimmt auch kontinuierlich seine Tendenz zur Metastasierung zu, bei beiden Geschlechtern gleichermaßen.

Tab. 23: Metastasenfreiheit bei Patienten mit malignem Melanom nach 5 Jahren, auf die Invasionstiefe bezogen..

Invasionstiefe	Gesamtzahl in %	Männer	Frauen
I	-	-	-
II	100%	100%	100%
III	72,2%	57,1%	77,5%
IV	54,9%	57,1%	53,3%
V	44,4%	0%	50%
Gesamt	61%	57,6%	62,8%

Tab. 24a: LMM: Metastasenfreiheit bei Patienten mit malignem Melanom nach 5 Jahren, auf die Invasionstiefe bezogen.

Invasionstiefe	LMM Gesamtzahl in %	Männer	Frauen
I	0%	-	0%
II	100%	100%	100%
III	69,2%	50%	77,8%
IV	78,6%	83,3%	75%
V	0%	-	0%
Gesamt	72,7%	75%	71,4%

Tab. 24b: SSM: Metastasenfreiheit bei Patienten mit malignem Melanom nach 5 Jahren, auf die Invasionstiefe bezogen.

Invasionstiefe	SSM Gesamtzahl in %	Männer	Frauen
I	-	-	-
II	100%	-	100%
III	71,9%	57,1%	76%
IV	56%	42,9%	61,1%
V	66,6%	0%	100%
Gesamt	66,1%	46,7%	72,3%

Tab. 24c: NM: Metastasenfreiheit bei Patienten mit malignem Melanom nach 5 Jahren, auf die Invasionstiefe bezogen.

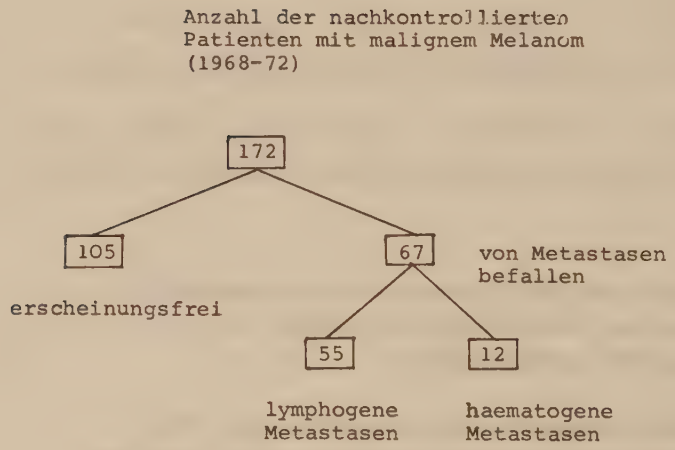
Invasionstiefe	NM Gesamtzahl in %	Männer	Frauen
I	-	-	-
II	-	-	-
III	77,8%	66,6%	83,3%
IV	49,2%	55,2%	44,1%
V	40%	-	40%
Gesamt	51,9%	56,3%	48,9%

Die geringste Bereitschaft zur Metastasierung zeigte das Lentigo-maligna-Melanom, die größte das primär knotige Melanom.

Bekanntermaßen können maligne Melanome unter Umgehung der regionären Lymphbahnen auf direktem Wege Metastasen in innere Organe absiedeln.

In 12 Fällen konnte dieses Verhalten im untersuchten Patientenkollektiv beobachtet werden:

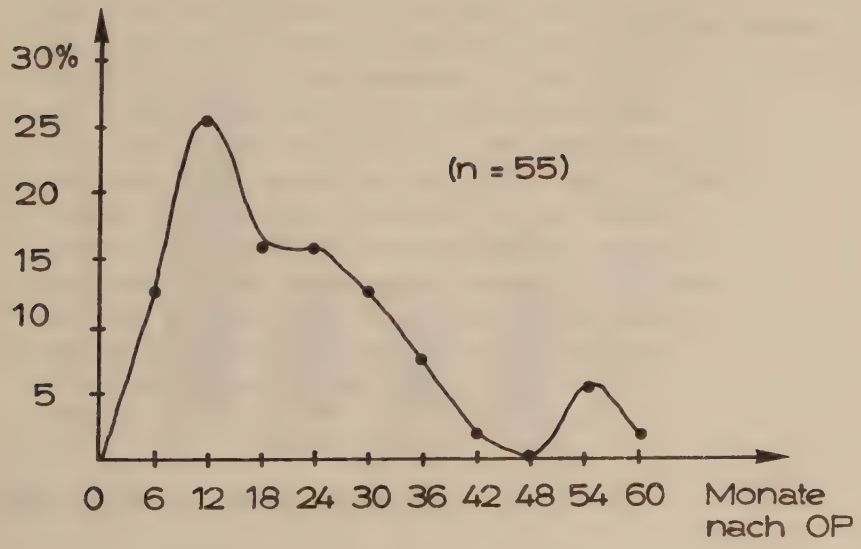
- beim Lentigo-maligna-Melanom:	1 Fall mit Invasionstiefe	III
	2 Fälle mit Invasionstiefe	IV
- beim Superfiziell spreitenden Melanom:	1 Fall mit Invasionstiefe	III
	2 Fälle mit Invasionstiefe	IV
- beim Knotigen Melanom:	5 Fälle mit Invasionstiefe	IV
	1 Fall mit Invasionstiefe	V
	12 gesamt	



e) Zeitliches Erscheinen von regionalen Lymphknotenmetastasen

Wann metastasieren maligne Melanome in die regionalen Lymphabflußgebiete? Von den 55 Patienten, bei denen innerhalb von 5 Jahren Metastasen auftraten, traten diese in 12,5% nach 6 Monaten, in weiteren 25% dann im nächsten halben Jahr auf. 33% kamen noch zwischen dem 1. und 2. postoperativen Jahr hinzu. Bereits nach 2 Jahren waren 71% aller Lymphknotenmetastasen in Erscheinung getreten (Abb. 1).

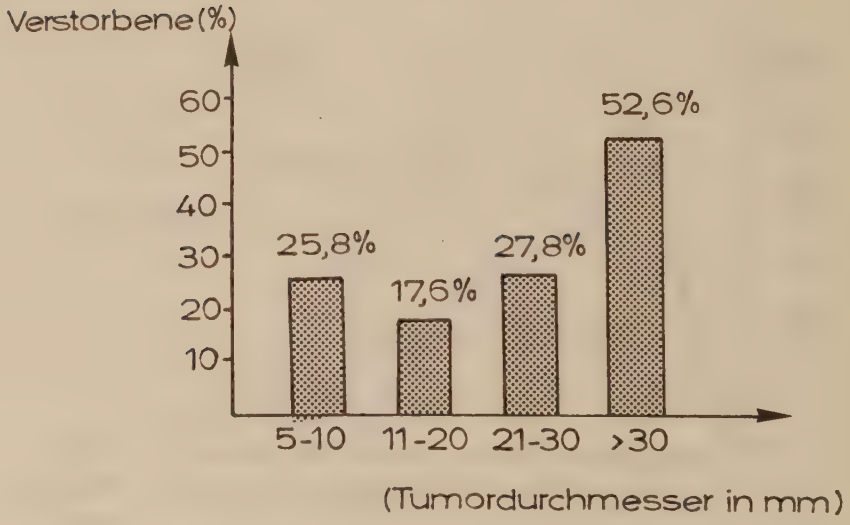
Abb. 1: Zeitpunkt des Auftretens von regionalen Lymphknotenmetastasen nach OP



f) Beziehung zwischen Tumordurchmesser und Absterberate

Die Größe des horizontalen Tumordurchmessers ist bei malignen Melanomen von wesentlicher prognostischer Bedeutung: Bis zu einem Tumordurchmesser von 2 cm schwankt die Sterberate beim untersuchten Kollektiv aus den Jahren 1968-72 um 22%, hat der Tumor zum Zeitpunkt der chirurgischen Entfernung die Grenze von 2 cm bereits überschritten, steigt die Absterberate stark an und erreicht bei einem Durchmesser von mehr als 3 cm bereits über 50% (Abb. 2).

Abb. 2: Sterberate der Tumordurchmesser (Stadium I) bei männlichen und weiblichen Patienten (n = 197)



g) Überlebensrate des Gesamt-Kollektivs

Zu den 197 Patienten des Stadium I, die bisher besprochen wurden, kamen noch 16 Personen im Stadium II der Erkrankung (siehe Seite 38), bei allen diesen Erkrankten (9 Männer, 7 Frauen) wurden in der gleichen Sitzung die befallenen regionalen Lymphknoten mitausgeräumt. Die Überlebensrate der Patienten im Stadium II betrug nach 5 Jahren 33,3%.

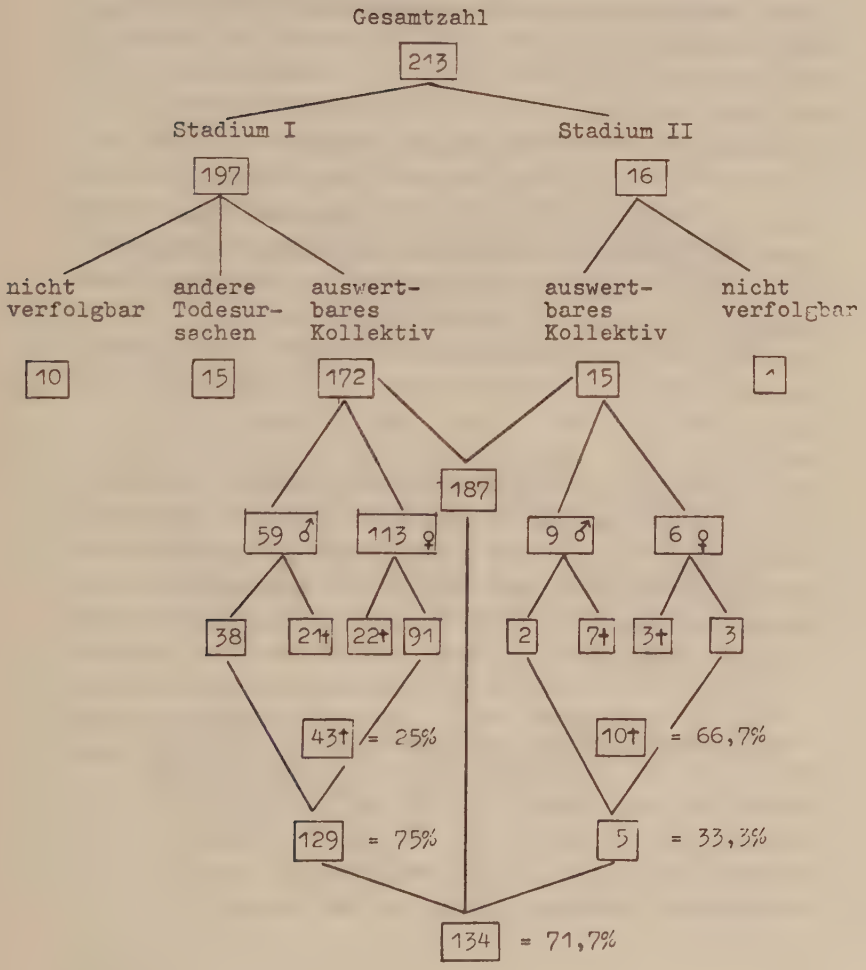
Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate aller operativ-chirurgisch versorgten Patienten mit malignen Melanomen aus den Jahren 1968-72 im Stadium I (Überlebensrate 75%, siehe Tabelle 21) und Stadium II (Überlebensrate 33,3%) betrug 71,7% (siehe Abb. 3).

Aus diesen Ergebnissen wird ersichtlich, daß eine entscheidende Rolle in der Behandlung maligner Melanome der Frühdiagnose und der Frühtherapie zukommt, da bei bereits vorhandenen regionalen Lymphknotenmetastasen (Stadium II) die Prognose deutlich ungünstiger wird. Zu berücksichtigen ist dabei die Tatsache, daß das Wachstum maligner Melanome mit Ausnahme des primär knotigen zunächst prallel zur Hautoberfläche und erst im zweiten Schritt in vertikaler Richtung erfolgt, indem der Tumor sowohl exophytisch als auch endophytisch wächst. Beim primär knotigen Melanom dagegen ist das Wachstum von vornherein vertikal zur Hautoberfläche ausgerichtet (siehe S.46, 67).

Somit ergibt sich eine Vielzahl von Faktoren, die für die prognostische Beurteilung maligner Melanome von Bedeutung sind: Nämlich das Stadium der Erkrankung, Melanom-Typ, die Tumordicke, der Grad der Eindringtiefe, Lokalisation und das Geschlecht.

Daher ist es wichtige Aufgabe des erstbehandelnden Arztes, diese Kriterien zu berücksichtigen und alle Patienten mit verdächtigen Hautveränderungen dem Dermatologen vorzustellen.

Abb. 3: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit malignen Melanomen im Zeitraum von 1968-72.



C. DISKUSSION

Bei der Geschlechterverteilung waren die Frauen in 64,5% der Fälle betroffen. Die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts findet sich überwiegend auch in der Literatur (57, 59, 75, 101, 43, 21, 90, 31, 55, 52, 41, 26, 10, 80, 98, 20, 96, 99); umgekehrt wird aber auch über das gehäufte Auftreten bei Männern berichtet (89, 2, 51, 40, 93, 10, 71, 25).

Bei der Klassifizierung der Melanome nach CLARK wurde das primär knotige Melanom (noduläres Melanom) am häufigsten histologisch diagnostiziert (45,9%), das Lentigo-maligna-Melanom am seltensten (13%). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen WEIDNER et al. (101), DAS GUPTA (40) und HERMANEK et al. (47). KOPF et al. (65), CLARK W. H. jun. et al. (16), SCHNYDER (84), CADY et al. (13), HARRIS et al. (42) und WANEBO et al. (99) geben jedoch das superfiziell spreitende Melanom als den häufigsten Typ an. Der literarische Durchschnittswert beläuft sich für das Lentigo-maligna-Melanom auf 14%, für das superfiziell spreitende Melanom auf 46% und für das noduläre Melanom auf 41% (nach HERMANEK et al. 47).

Die Altersverteilung wies einen Gipfel zwischen dem 50. bis 70. Lebensjahr auf; diese Feststellung findet man noch öfters (45, 20, 96, 16). Andere Autoren (59, 53, 75, 57, 71, 26, 70, 89, 98, 65) berichten von einem um etwa 10 Jahre nach unten verschobenen gehäuften Erscheinen des Tumors.

Die bevorzugte Lokalisation des malignen Melanoms ist die untere Extremität (38,5%); zum selben Ergebnis kommt auch die Mehrzahl der übrigen Verfasser (96, 75, 40, 48, 52, 59, 53, 89), manche Autoren führen die Kopf/Hals-Region als häufigsten Sitz an (6, 88, 2). Männer werden hauptsächlich am Rumpf, Frauen an der unteren Extremität befallen (71, 26, 65, 59, 52, 53, 89).

Die häufigste Invasionstiefe lag für alle malignen Melanome zusammen bei Invasionstiefe IV (56,9%). Andere, z.T. abweichende Angaben lassen sich aus Tabelle 25 ersehen. Invasionstiefe I wird deshalb nicht angeführt, weil im angloamerikanischen Schrifttum ein intraepidermales Melanom nicht als eigentliches Melanom angesehen wird und diese Melanomform sehr selten ist.

Die histologische Untersuchung ergab in den meisten Fällen für das Lentigo-maligna-Melanom Invasionstiefe IV (50,9%), das superfiziell spreitende Melanom Invasionstiefe III (46,1%) und das noduläre Melanom Invasionstiefe IV (76,3%), vergleichende Literaturhinweise sind aus Tabelle 26 ersichtlich. Eine Erklärung für die fortgeschrittene Invasionstiefe liegt beim Patienten selbst, der in der Regel erst dann den Arzt aufsucht, wenn der Tumordurchmesser bereits mehr als 1 cm beträgt (siehe Seite 31).

In 10,8% der Fälle war ein malignes Melanom nach der histologischen Diagnose auf dem Boden eines Naevuszellennaevus entstanden, anamnestisch-klinischen Angaben zufolge waren es sogar 17,8%. KAPLAN (54) weist 1974 darauf hin, daß in der Literatur die Berichte zwischen 2% und 42% schwanken, sein Durchschnittswert beträgt 14%. CLARK et MIHM (18) fanden in etwa 20% aller Melanome histologisch auch einen NZN vor, HEITE (44) spricht etwa von der gleichen Zahl (20,4%). ACKERMANN und SU (1) berichten sogar von 50%, wobei sie diese Beobachtung für superfiziell spreitende Melanome machten. Die unterschiedlichen Literaturangaben führten sie darauf zurück, daß bei der histologischen Schnittführung einer am Rand eines malignen Melanoms liegender Naevuszellennaevus nicht mitgeschnitten oder ein vorher bestehender Naevuszellennaevus von dem Tumor bereits zerstört wurde und so als ein solcher im histologischen Präparat nicht mehr erkannt werden konnte.

Eine eindeutige Erklärung für die Entwicklung eines malignen Melanoms in einem Naevuszellennaevus ist bis heute noch nicht angegeben worden, jedoch weisen ACKERMANN und SU (1) auf zwei Möglichkeiten der Entstehung hin: Einmal haben sowohl die Melanozyten des Naevuszellennaevus als auch des malignen Melanoms möglicherweise einen gemeinsamen biologischen Ursprung, zum anderen könnten von den tiefer liegenden Naevuszellen Informationen an die darüberliegenden Melanozyten weitergegeben werden, die sich dann zu atypischen Melanozyten transformieren.

Die Überlebensrate der malignen Melanome steht in direktem Zusammenhang mit ihrer Invasionstiefe: Mit zunehmender Invasionstiefe wird die Prognose immer schlechter, ausgenommen waren die Ergebnisse von DAS GUPTA (40) und der Dermatologischen Universitätsklinik München, die sich bei Invasionstiefe V von den Agaben anderer Autoren deutlich unterschieden (Tabelle 27). Bei dem Vergleich mit den Ergebnissen aus anderen Kliniken müssen zwei entscheidende Faktoren berücksichtigt werden:

Tab. 25: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Invasionstiefen im eigenen Krankengut und im Schrifttum.

Autor	Patienten-Kollektiv	Invasionstiefe I	II	III	IV	V
DAS GUPTA (40)	269	-	21,6%	38,7%	27,9%	11,8%
HUROS et al. (50)	112	-	21,4	31,3	25,9	21,4
HANSEN/ MC CARTEN (41)	141	-	19,1	38,3	24,1	18,5
WANEBO et al. (99)	151	-	19,2	38,4	38,4	4,0
CLARK et al. (16)	208	-	17,3	34,1	36,5	12,1
HERMANEK et al. (47)	139	-	2,2	36,0	51,1	10,7
FRANKLIN et al. (26)	119	-	24,4	31,1	31,9	12,6
MC GOVERN et al. (33)	183	-	27,9	33,9	29,0	9,2
CADY et al. (13)	176	-	11,0	20,0	55,0	14,0
BRESLOW (10)	98	-	39,8	25,5	28,6	6,1
MÜNCHEN	406	0,2%	5,9	29,6	56,9	7,4

Tab. 26: Melanom-Typ und Invasionstiefe. Eigene Ergebnisse und diejenigen in der Literatur.

Melanom-Typ	Autor	Invasionstiefe I	II	III	IV	V
LMM	KOPF/BART (65)	-	46,6%	24,4%	17,7%	8,8%
	HARRIS/ GUMPORT (42)	-	33,3	44,4	11,1	11,1
	DONNELLAN et al. (25)	-	56,5	26,0	13,0	4,5
	HERMANEK et al. (47)	-	-	65,0	29,0	6,0
	MÜNCHEN	1,9%	13,2	32,1	50,9	1,9
SSM	KOPF/BART (65)	-	33,4	33,3	28,6	3,7
	HARRIS/ GUMPORT (42)	-	24,8	27,8	41,3	5,2
	DONNELLAN et al. (25)	-	24,9	51,3	18,9	5,5
	HERMANEK et al. (47)	-	6,0	42,0	48,0	4,0
	MÜNCHEN	-	9,6	46,1	37,1	7,2
NM	KOPF/BART (65)	-	-	32,3	44,1	22,0
	HARRIS/ GUMPORT (42)	-	-	32,2	54,8	29,0
	DONNELLAN et al. (25)	-	3,8	19,2	36,5	40,5
	HERMANEK et al. (47)	-	-	26,0	58,0	15,0
	MÜNCHEN	-	0,5	14,0	76,3	9,2

1. In allen anderen angeführten Arbeiten wurde zusätzlich zur Excision des Tumors eine prophylaktische regionale Lymphknotenausräumung im Stadium I durchgeführt, auf die in der Dermatologischen Universitätsklinik München verzichtet wurde.

Tab. 27: 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf Invasionstiefe Stadium I.
Eigene Ergebnisse und Literaturangaben.

Autor	Patienten-Kollektiv	I	II	III	IV	V	Gesamt-überle-bensrate
BRESLOW (10)	98	-	97,4%	76,0%	42,9%	33,7%	72,4%
DAS GUPTA (40)	76	-	100	97	90,1	100	97
TONAK, J. (96) et al.	124	-	100	69	55	38	58
MÜNCHEN	172	100%	100	85,2	66,6	88,9	75

Tab. 28: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit malignem Melanom bezogen auf die Invasionstiefe, Stadium I und II. Eigene Ergebnisse und Literaturangaben.

Autor	Patienten-Kollektiv	I	II	III	IV	V	Gesamt-Überlebensrate
MC GOVERN (33)	183	-	84%	65%	49%	29%	62%
TONAK (96) et al.	139	-	100	73	55	31	57
DAS GUPTA (40)	150	-	100	95	50	37	76
CLARK (16) et al.	162	-	89,7	56,9	40,7	18,8	53,1
HANSEN/ MC CARTEN (41)	141	-	100	70	49	40	65,2
MÜNCHEN	187	100%	100	85,7	62,5	75	71,7

2. Bei Untersuchungen an der Universitätsklinik München konnte die Einteilung im Stadium I oder II nur nach klinischen Gesichtspunkten erfolgen, d.h. Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation keine klinisch erfaßbaren Metastasen in den regionalen Lymphknoten

hatten, wurden bei der Auswertung der Ergebnisse dem Stadium I zugeordnet, obwohl möglicherweise histologisch bereits Mikrometastasen vorlagen.

Die schlechteste Prognose aller drei Melanom-Typen hatte das noduläre Melanom mit einer Überlebensrate von 60,7% nach 5 Jahren, Stadium I und II zusammengenommen. Dieses Ergebnis stellt auch die Bedeutung der Beziehung zwischen Invasionstiefe und Prognose des malignen Melanoms heraus, da das knotige Melanom im untersuchten Patientenkollektiv die größte Invasionstiefe aller Melanom-Typen aufwies (siehe Tabelle 26). Die Überlebensrate der beiden anderen Melanomarten war mit jeweils über 81% in etwa gleich gut. Der Vergleich mit anderen Autoren weist im allgemeinen das Lentigo-maligna-Melanom als dasjenige mit der besten Prognose (Tabelle 29) aus. Über die schlechteste Prognose für das knotige Melanom waren sich alle Autoren einig.

Bezogen auf die Lokalisation hatten die Melanome mit Sitz an der oberen Extremität die beste Prognose (Überlebensrate 93,3%) - sowohl im Stadium I als auch Stadium I und II zusammen -, diejenigen, die am Rumpf lokalisiert waren, bei weitem die schlechteste (54,5% Überlebensrate im Stadium I und II zusammen). Dieses Ergebnis teilen auch die meisten anderen Autoren (Tabelle 30 und 31).

Tab. 29: 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit malignem Melanom, getrennt nach Melanomformen. Eigene Befunde und Literatur, Stadium I und II.

Autor	LMM	SSM	NM
MC GOVERN (33)	80%	70%	53%
CLARK (16, 17) et al.	89,7	68,5	43,9
HERMANEK (47) et al.	83	66	51
SOBER A.J. (87)	85	65	40
MÜNCHEN	81,8	81,5	60,7

Tab. 30: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit malignem Melanom in Abhängigkeit von der Lokalisation. Eigene Befunde und Literatur Stadium I und II.

Autor	Kopf/Hals	Rumpf	Obere Extremität	Untere Extremität
DAS GUPTA (40)	80%	68%	82%	74%
DAVIS et al. (22)	79	73	89	86
MC LEOD et al. (71)	60,6	46,8	75,9	65,8
FRANKLIN et al. (26)	41	60	73	68
KÖHNLEIN/ TROETSCHLER (59)	0	11,8	35,7	52,2
SHAH/ GOLDSMITH (85)	50	47,4	74,4	60,6
COCHRAN/PATH (20)	59	37	55	54
SOUTHWICK (89)	40	40,5	62	46
MILTON (77)	ca.73	ca.75	83	74
MÜNCHEN	77,4	54,5	93,3	80

Tab. 31: 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit malignem Melanom in Abhängigkeit von der Lokalisation. Eigene Befunde und Literatur Stadium I.

Autor	Kopf/Hals	Rumpf	Obere Extremität	Untere Extremität
DAS GUPTA (40)	100%	88,2%	100%	92,6%
KÖHNLEIN/ TROETSCHLER (59)	0	18,2	45,5	58,8
HANSEN/ MC CARTEN (41)	68	71	81%	
SHAH/ GOLDSMITH (85)	74,2	67	78,2	79,6
VERONESI et al. (97)			75%	+ LK-Ausräumung
VERONESI et al. (97)			73%	ohne LK-Ausräumung
MÜNCHEN	85,7	56,9	93,3	81,7

Die Metastasenfreiheit nach 5 Jahren betrug an der Dermatologischen Universitätsklinik in München 61%, alle Melanome zusammengenommen. Mit zunehmender Invasionstiefe des malignen Melanoms nahm auch die Tendenz zur Metastasierung zu: Während mit Invasionstiefe II

nach 5 Jahren noch alle Patienten frei von regionären Lymphknotenmetastasen waren, wiesen mit Invasionstiefe V bereits 45% aller Personen Metastasen auf. Die steigende Bereitschaft zur Metastasierung mit zunehmender Eindringtiefe führen auch andere Autoren an (Tabelle 32).

71% aller Lymphknotenmetastasen waren bereits innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Operation aufgetreten, FRANKLIN et al. (26) sprechen von 75 % in derselben Zeit.

Tab. 32: Metastasenfreiheit nach 5 Jahren in Abhängigkeit von der Invasionstiefe.

	Autor	Patienten-Kollektiv	Invasionstiefe I	II	III	IV	V
	BRESLOW (11)	97	-	97,4%	72%	40,7%	33,3%
	FRANKLIN et al. (26)	119	-	92,6	58	47,3	6,5
x	WANEBO et al. (98)	151	-	96	93	75	30
o	DONNELLAN et al. (25)	91	-	94	71	68	37
	MÜNCHEN	172	-	100	72,2	54,9	44,4

x nur untere Extremität

o nur Kopf und Hals

Mit der Zunahme der Tumorgröße sinkt auch die Prognose des malignen Melanoms, wobei ein Durchmesser von 2 cm als kritische Grenze gilt, da sich die Prognose ab diesem Wert deutlich verschlechtert; zu diesem Ergebnis kommen auch DAVIS et al. (22), STORCK (92) und CHOCHRAN (20).

In Tabelle 33 wurden 5-Jahres-Überlebensraten nach chirurgischer Entfernung des malignen Melanoms aus Literaturangaben der neueren Zeit zusammengetragen und diese Ergebnisse denen der Dermatologischen Universitätsklinik München gegenübergestellt. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß in allen anderen Kliniken - mit Ausnahme von VERONESI (97) - neben der Excision des Tumors auch eine prophylaktische Ausräumung der regionären Lymphknoten durchgeführt wurde, auf die an der Dermatologischen Universitätsklinik München im Stadium I grundsätzlich verzichtet wurde. VERONESI (97) hat in seiner Arbeit aus dem Jahre 1977, in der er die prophylaktische Lymphknotenausräumung (n = 267) mit der einfachen Tumorentfernung ohne Lymphknotenausräumung (n = 286) vergleicht, sehr klar herausgestellt, daß sich in Bezug auf die Mortalität nach 5 Jahren kein Unterschied ergibt.

Nach neueren Studien von SCHMOECKEL und BRAUN-FALCO (83) scheint sich aber für die Zukunft eine neue Perspektive in der Einteilung der einzelnen Patientengruppen mit malignem Melanom abzuzeichnen. Danach unterscheidet man Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko, später Metastasen zu entwickeln. Diese Ein-

teilung basiert auf der Erkenntnis, daß ab einer Tumordicke von mehr als 0,75 mm und einer gesteigerten Mitoserate innerhalb des Tumors pro mm^2 Schnittfläche die Metastasenhäufigkeit beständig zunimmt. SCHMOECKEL und BRAUN-FALCO erarbeiteten einen prognostischen Index, der sich aus dem Produkt von Tumordicke und Mitosehäufigkeit zusammensetzt: Bei einem Produkt von unter 6 ist die Metastasenhäufigkeit mit 13% relativ gering, zwischen 6 und 12 waren bereits 30% der Patienten von Metastasen befallen und bei einem Produkt von über 13 entwickelten sich zu über 90% der Fälle später Metastasen. Demnach könnte in Zukunft bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko eine prophylaktische regionale Lymphknotenausräumung auch im Stadium I der Erkrankung in Frage kommen.

Tab. 33: 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit malignen Melanomen nach Angaben in der Literatur und eigenen Untersuchungen.

Autor	Gesamt-kollektiv	Stadium I	Stadium II	Gesamtüber-lebensrate in%
GOLDSMITH et al. (32)	777	80%	39%	55,9%
DAS GUPTA (40)	150	97	54	76
TONAK et al. (96)	195	58	26	50
KOEHNLEIN/ TROETSCHLER (59)	54	42,5	14,3	35,2
FRANKLIN et al. (26)	171	76,7	63,1	73,7
BÜNTE (12)	134	55,6	42	45
COCHRAN/PATH (20)	160	59	13	48,7
CLARK et al. (16)	162	-	-	53,1
SOUTHWICK (89)	150	-	-	47,3
GUMPORT/HARRIS (37)	185	58,5	11,1	53,3
MC LEOD et al. (71)	362	-	-	54,7
+ VERONESI et al.(97)	267	75+		
o VERONESI et al.(97)	286	73 o		
MÜNCHEN	213	75	33,3	71,7

+ mit Lymphknotenausräumung

o ohne Lymphknotenausräumung

+,o nur Extremitäten

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Summe von Faktoren für die Prognose maligner Melanome von entscheidener Bedeutung ist: Diese sind das Tumorstadium, die Eindringtiefe, bzw. die Tumordicke und die Mitoserate der Tumorzellen, der klinisch-makroskopische Melanomtyp, die Lokalisation und das Geschlecht.

Auf Grund der raschen Zunahme der Melanomhäufigkeit um 7% jährlich in den letzten Jahren (74) ist die Frühdiagnose und die adäquate rechtzeitige Ersttherapie von hoher Wichtigkeit für die Prognoseverbesserung. Es hat sich deutlich gezeigt, daß der Tumor, wenn er zum Zeitpunkt der Operation mehr als 2 cm Durchmesser oder eine Dicke von über 0,75 mm bzw. einen Prognostic-Index ? 6 aufweist, eine zunehmend schlechtere Heilungschance besitzt. Daher sollte in der Praxis jede verdächtige Hautveränderung bis zum Ausschluß des Gegenteils als malignes Melanom angesehen und unverzüglich einem Hautarzt vorgestellt werden, damit möglichst früh eine wirkungsvolle Therapie eingeleitet werden kann. Weiterhin muß bedacht werden, daß Verwandte von Melanompatienten ein erhöhtes Risiko aufweisen, an einem malignen Melanom zu erkranken. Es kann nicht genug darauf hingewiesen werden, daß bei Neuentwicklung einer pigmentierten Bildung an der Haut oder bei Änderung eines bereits länger bestehenden Pigmentherdes eine sofortige fachbezogene Begutachtung der Veränderung angezeigt ist. Hiermit ist eine wesentliche Prognoseverbesserung der Melanomerkrankung für die Zukunft zu erwarten.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Sinn und Zweck der vorliegenden Arbeit ist die Auswertung und Aufschlüsselung von 406 Patienten, die in den Jahren 1968-1975 an der dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München wegen eines malignen Melanoms ausschließlich chirurgisch behandelt wurden. Dabei wurden folgende Punkte, die für die Entstehung und Prognose des malignen Melanoms von Bedeutung sind, berücksichtigt:

Frauen waren mit 64,5% der Fälle deutlich bevorzugt.

Das primär knotige Melanom trat mit einer Inzidenz von 45,9% am häufigsten, das Lentigomaligna-Melanom mit 13% am seltensten auf.

Am häufigsten waren Patienten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr betroffen.

Die bevorzugte Lokalisation war die untere Extremität mit 38,5%.

In den meisten Fällen (56,9%) bestand zum Zeitpunkt der Operation eine Invasionstiefe IV.

In 10,8% der Fälle konnte die Entstehung eines malignen Melanoms auf dem Boden eines Naevuszellennaevus histologisch nachgewiesen werden.

187 Patienten konnten über einen Zeitraum von 5 Jahren hinweg verfolgt und nachuntersucht werden.

Bezüglich der Prognose lassen sich folgende Aussagen treffen:

Im Stadium I der Erkrankung betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 75%, im Stadium II 33,3%.

Die schlechteste Prognose hatte das noduläre Melanom mit einer Überlebenschance von 60,7% (Stadium I und II zusammen), die 5-Jahres-Überlebensrate betrug beim superfiziell spreitenden Melanom 81,5%, beim Lentigo-maligna-Melanom 81,8%.

Melanome mit Sitz an der oberen Extremität wiesen die beste Prognose auf, diejenigen am Rumpf die schlechteste.

Bei einer Zunahme der Tumorgröße über 2 cm Durchmesser verschlechterte sich die Prognose erheblich.

Die Metastasenfreiheit nach 5 Jahren betrug 61%, wobei ein deutlicher Zsuammenhang mit der Invasionstiefe besteht.

Die Ergebnisse wurden den Angaben aus anderen Kliniken gegenübergestellt und mit diesen verglichen.

E. LITERATURVERZEICHNIS

(1) Ackermann A.B., Su D.: Histology of cutaneous malignant melanoma. In: Malignant Melanoma, S. 25 - 147, Kopf et al. (eds.) New York: Masson Publ. USA, Inc. 1979

(2) Allen A.C., Spitz S.: Diagnosis and Prognosis of Melanoma, Cancer 6, S. 1 - 45, 1953

(3) Anderson D.E., Smith J.L., Mc Bride C.M.: Hereditary aspects of malignant melanoma. J. Amer. med.Ass. 200, S. 741 - 747, 1967

(4) Ariel I.M., Resnick M.I.: Altered lymphatic dynamics following groin and axillary dissection: its relationship to treatment policies for malignant melanoma, Surgery 61, 210 - 220, 1967

(5) Baab G.M. et al.: Malignant melanoma: the patient with an unknown site of primary origin, Arch. Surg. 110, 896 - 900, 1975

(6) Beermann H. et al.: Prognosis and Therapie of malignant melanoma. Am. J. med. Sci. 229, 444 u. 583, 1955

(7) Berndt H.: Epidemiologie des malignen Melanoms. Arch. Geschwulstforsch. 44, 267 - 277, 1974

(8) Braun-Falco C.: Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht. Chirurg 45, 345 - 356, 1974

(9) Braun-Falco O., Landthaler M., Ryckmanns F.: BK-Mole-Syndrom. Fortschr.Med. 35, 1489 - 1494, 1979

(10) Breslow A.: Thickness, Cross sectional areas and Depth of Invasion in the Prognosis of curaneous Melanoma. Am. Surg. 172, 902 - 908, 1970

(11) Breslow A.: Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. Am. Surg. 182, 572 - 575, 1975

(12) Bünte H.: Die chirurgische Behandlung des malignen Melanoms. Zentralbl. Chir. 100, 47 - 59, 1972

(13) Cady B. et al.: Contemporary Treatment of malignant Melanoma. Am. J. of Surg. 129, 472 - 480, 1975

(14) Cawley E.P.: Genetic aspects of malignant melanoma. Arch. Derm. Syph 65, 440 - 442, 1952

(15) Christophers E., Braun-Falco O.: Melanom - Feingewebliche Untersuchung und Prognose. Arch. Dermatol. Res. 244, 217 - 221, 1972

(16) Clark W.H., From L., Bernadino E.A.: The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanoma of the skin. Cancer Res. 29, 705 - 715, 1969

(17) Clark W.H., Mihm M.C.: Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. Am. J. Pathol. 55, 39 - 54, 1969

(18) Clark W.H., Mihm M.C.: Moles and malignant melanoma. Aus: Dermatology in General Medicine. Edit. by Th. Fitzpatrick et al. p. 491 - 511, N. York 1971

(19) Clark W.H., Reiner R.R., Greene M., Ainsworth A.M., Mastrangelo M.J.: Origin of familial malignant melanoma from heritable melanocytic lesions. Arch. Derm. 114, 732 - 738, 1978

(20) Chochran A.J.: Malignant Melanom. A Review of ten Years Experience in Glasgow, Scotland. Cancer 23, 1190 - 1199, 1969

(21) Cosman B. et al.: The increasing incidence of melanoma. Plast. reconstr. Surg. 57, 50 - 56, 1976

(22) Davis N.C., McLeod A. et al.: Primary cutaneous melanoma. Cancer 26, 80 - 89, 1976

(23) Delacrétaz J., Jaeger H.: Die Melanome. aus: Dermatologie und Venerologie, hrsg. von H.A. Gottron und W. Schönfeld, Bd. 4, 591 - 632, G. Thieme Verlag Stuttgart 1960

(24) Dellon A.L., Ketcham A.S.: Surgical treatment of stage I melanoma. Arch. Surg. 106, 738 - 739, 1973

(25) Donnellan M.J., Seemayer T. et al.: Clinico-pathologic study of cutaneous melanoma of the head and neck. Am. J. Surg. 124, 450 - 455, 1972

(26) Franklin J.D. et al.: Cutaneous melanoma: a 20-year retrospective. Plast. reconstr. surg. 56, 277 - 285, 1975

(27) Frichat B.C., Lynch H.T., Guirgis H.A.: New cutaneous phenotyp in familial malignant melanoma. Lancet 1, 864 - 868, 1977

(28) Friedrich H.K. et al.: Fehldiagnosen und ihre Ursachen bei Tumoren und Präblastomatosen der Haut. Hautarzt 26, 362 - 366, 1975

(29) Gartmann H.: Therapie des malignen Melanoms. Dtsch. Med. Wochenschr. 97, 857 - 859

(30) Gartman H.: Melanoma and trauma. Hautarzt 25, 517 - 518, 1974

(31) Gertler W., Gartmann H.: Zur Behandlung des Melanoms und seiner Vorstufen. Dermat. Wochenschr. 136, 1109 - 1122, 1957

(32) Goldsmith H., Shah J.P., Kim D.H.: Prognostic Significance of Lymph Node Dissection in the Treatment of Malignant Melanoma. Cancer 26, 606 - 609, 1970

(33) McGovern V.J.: The classification of melanoma and its relationship with prognosis. Pathology 2, 85, 1970

(34) McGovern V.J., Mihm M.C., Bailey C.: The Classification of Malignant Melanoma and its Histologic Reposting. Cancer 32, 1446 - 1457, 1973

(35) Greifelt A.v.: Malignes Melanom. Beziehung zur Schwangerschaft, Pubertät, Kindheit. Familiäre maligne Melanome. Ärztl. Wschr. J. 676 - 681, 1952

(36) Greither A.: Dermatologie und Venerologie. Springer Verl. Berlin, 2. Aufl. 1975

(37) Gumport S.L., Harris M.N.: Results of regional lymph node dissection for melanoma. Ann. Surg. 179, 105 - 108, 1974

(38) Das Gupta T.K., McNeer G.: Incidence of metastases to accessible lymph nodes from melanoma of trunk and extremities: its therapeutik significance. Cancer 17, 897 - 911, 1964

(39) Das Gupta T.K., Brasfield R.D.: Metastatic melanoma. Cancer 17, 1323 - 1339, 1964

(40) Das Gupta T.K.: Results of treatment of 269 patients with primary cutaneous melanoma: a five-year prospective study. Ann. Surg. 2, 201 - 209, 1977

(41) Hansen M.G., McCarten A.B.: Tumor thickness and lymphocytic infiltration in maligna melanoma of the head and neck. Am. J. Surg. 128, 557 - 561, 1974

(42) Harris M.N. et al.: Present status of surgical management of maligna melanoma. J. Dermatol. Surg. 2, 129 - 133, 1976

(43) Hauss H., Proppe A.: Melanom - Lokalisation und Geschlecht. Arch. Dermatol. Res. 244, 193 - 195, 1972

(44) Heite H.J.: Bericht über das 4. Symposium der AG malignes Melanom der deutschen Forschungsgemeinschaft. Hautarzt 21, 231 - 238, 1970

(45) Heite H.J.: Methodik der Datensammlung und Struktur des ausgewerteten Krankenguts am malignen Melanom. Arch. Dermatol. Res. 244, 186 - 193, 1972

(46) Heite H.J.: Erkennung und Bewertung prognostischer Faktoren beim malignen Melanom der Haut. Langenbecks Arch. Chir. 342, 517 - 523, 1976

(47) Hermanek P. et al.: Maligna melanoma: depth of invasion and histologic typing. Beitr. Pathol. 157, 269 - 282, 1976

(48) Hirschfeld J. et al.: 5-years results with N.C. Petersen's surgical management of maligna melanoma. Z. Hautkr. 50, 281 - 289, 1975

(49) Hornstein O.P.: Therapie und Prognose des malignen Melanoms. Fortschr. Med. 90, 1087 - 1090, 1972

(50) Huvos A.G., Mike V. et al.: Prognostic factors in cutaneous melanoma of the head and neck. Am. J. Pathol. 71, 33 - 45, 1973

(51) Huvos A.G., Shah J.P. et al.: Prognostic factors in cutaneous maligna melanoma. a contemperative study of long-term and short-term survivors. Hum. Pathol. 5, 347 - 357, 1974

(52) Illig L. et al.: basic clinical aspects and histology of malignant melanoma. Med. Welt 25, 1017 - 1027, 1974

(53) Jung E.G., Bersch A., Köhler C.: Lichtexposition und Lokalisation bei malignen Melanomen. Arch. Dermatol. Res. 244, 195 - 200, 1972

(54) Kaplan E.N.: The risk of malignancy in large congenital nevi. Plast. reconstr. surg. 53, 421 - 428, 1974

(55) Keinig E., Braun-Falco O.: Dermatologie und Venerologie. Lehman Verl. München, 2. Aufl. 1969

(56) Kleeberg U.R.: Melanoma therapy. Dtsch. med. Wochenschr. 101, 904 - 908, 1976

(57) Kleemann W.: Geschwülste der Haut. aus: Gläser A.: Klin. Pathologie der Geschwülste, G. Fischer Verl. Stuttgart, 67 - 109, 1977

(58) Klostermann G.T., Heite H.J.: Das Tiefenwachstum des malignen Melanoms in Relation zur Prognose. Arch. Dermatol. Res. 244, 214 - 217, 1972

(59) Köhnlein H.E., Troetschler H.: Die Problematik der chirurgischen Behandlung maligner Melanome. Chirurg 45, 356 - 362, 1974

(60) Köstler J., Kraus J. et al.: Probleme der chirurgischen Behandlung des Melanozytoblastoms der Haut. Zentralbl. Chir. 97, 601 - 608, 1972

(61) Konz B.: Use of the skin flaps in dermatologic surgery of the face. J. Dermatol. Surg. 3, 25 - 30, 1975

(62) Konz B.: Zur operativen Behandlung maligner Hauttumoren im Gesichtsbereich. Therapiewoche 25, 2877 - 2886, 1975

(63) Konz B.: Melanomtherapie: Zwischenbilanz 1979. Fortschr. prakt. Dermatol. u. Venerol. Bd. 9, 21 - 30, 1979

(64) Kopf A.W. et al.: Diagnostic accurancy in maligna Melanoma. Arch. Dermatol. 111, 1291 - 1292, 1975

(65) Kopf A.W., Bart R.S.: Maligna melanoma - a review. J. Dermatol. Surg. Onkol. 1, 42 - 125, 1977

(66) Korting G.W.: Therapie des Melanoms. Dtsch. med. Wochenschr. 91, 501 - 505, 1966

(67) Korting G.W., Bork K.: Das maligne Melanom. Dtsch. Ärztebl. 37, 2211 - 2216, 1977

(68) Krementz E.T. et al.: maligna Melanoma in the American Black. Ann. Surg. 183, 533 - 541, 1976

(69) Landthaler M., Braun-Falco O.: Familiäres heriditäres malignes Melanom. Med. Klin. 74, 353 - 357, 1979

(70) Lane N., Lattes R., Malm J.: Clinicopathological correlations in a series of 117 malignant melanoms of the skin. Cancer 11, 1025 - 1043, 1958

(71) McLeod R., Davis R. et al.: A retrospective Survey of 498 patients with malignant melanoma. Surg. Gynecol. Obstet. 126, 99 - 108, 1968

(72) Lynch H.T., Frichet B.C., Lynch P., Lynch J., Guirgis H.A.: Family studies of malignant melanoma and associated cancer. Surg. Gynecol. Obstet. 141, 517 - 526, 1975

(73) Macdonald E.J.: Incidence and epidemiology of melanome in Texas. In: Neoplasms of the skin and malignant melanoma. Year Book Medical Publishers, Chicago 1976

(74) Malec E., Eklund G.: The changing incidence of malignant melanoma of the skin in Sweden 1959 - 1968. Scand. J. Plast reconstr. Surg. 12, 19 - 27, 1978

(75) Mehnert J.H., Heard J.L.: Staging malignant melanoma by depth of invasion. Ann. J. Surg. 110, 168 - 176, 1965

(76) Mihm M.C. et al.: Early detection of malignant melanoma. Cancer 37, 597 - 603, 1976

(77) Milton G.W.: Malignant melanoma of the skin and mucous membrane. Churchill Verl. Livingstone (England), 1977

(78) Paul E.: Entstehung maligner Melanome auf praeexistenten Pigmentläsionen. Hautarzt 28, 638 - 647, 1977

(79) Polk H.C., Linn B.S.: Selective regional lymphadenectomy for melanoma. Ann. Surg. 174, 402, 1971

(80) Rueff F., Bedacht R.: Klinik des malignen Melanoms der Haut unter besonderer Berücksichtigung der chirurgischen Behandlung. Bruns' Beitr. klin. Chir. 216, 193 - 203, 1968

(81) Sandritter W., Thomas C.: Makropathologie. Schattauer Verl. Stuttgart, 3. Aufl., 1975

(82) Schmidt-Schröder S.: Klinik und Therapie des malignen Melanoms. Med. Diss. München, 1975

(83) Schmoeckel C., Braun-Falco O.: Prognostic index in malignant melanoma. Arch. Dermatol. 114, 871 - 873, 1978

(84) Schnyder V.W., Goes M., Riderer K.: Superficial spreading melanoma. Dtsch. med. Wochenschr. 98, 1899 - 1901, 1973

(85) Shah J.P., Goldsmith H.S.: Incontinuity versus discontinous lymph node dissection for malignant melanoma. Cancer 26, 610 - 614, 1970

(86) Silvers D.N.: Focus non melanoma. J. Dermatol. Surg. 2, 108 - 110, 1976

(87) Sober A.J.: Immunology and cutaneous malignant melanoma. Int. J. Dermatol. 15, 1, 1976

(88) Southwick M.W. et al.: The role of regional node dissection in the treatment of malignant melanoma. Arch. Surg. 85, 79 - 85, 1962

(89) Southwick M.W.: Malignant melanoma: role of node dissection reappraised. Cancer 37, 202 - 205, 1976

(90) Stein G.: Therapy of malignant melanoma. Fortschr. Med. 93, 1060 - 1065, 1975

(91) Stoof K.: Clinical diagnosis of malignant melanoma. Dermatol. Monatsschr. 160, 631 - 633, 1974

(92) Storck H.: Zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms. Hautarzt 21, 187 - 194, 1970

(93) Sugarbaker E.V., McBride C.M.: Melanoma of the trunk: the results of surgical excision and anatomic Guidelines for predicting nodal metastases. Surg. 80, 22 - 30, 1976

(94) Sutherland C.M., Kloepfer H.W., Mansell P.W.A., Kremenz E.T.: Familial melanoma. In: V. Riley: Proceedings of the 9th International Pigment cell Conference, Houston 1975. Karger, Basel-München-Paris-London-New York-Sidney, 1976

(95) Thies W., Scherowsky U.: Prognose des malignen Melanoms in Abhängigkeit vom Entstehungsmodus. Arch. Dermatol. Res. 244, 210 - 215, 1972

(96) Tonak J., Hermanek P., Hornstein O.P., Weidner F.: Therapie des malignen Melanoms der klinischen Stadien I und II. Dtsch. med. Wochenschr. 101, 435 - 440, 1976

(97) Veronesi U. et al.: Inefficasy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. N. Engl. J. Med. 12, 627 - 630, 1977

(98) Wanebo H.J., Woodruff J., Fortner J.G.: Malignant melanoma of the extremities: a clinicopathologic study using levels of invasion (Microstage). Cancer 35, 666 - 676, 1975

(99) Wanebo H.J. et al.: Selection of the optimum surgical treatment of state I melanoma by depth of microinvasion: use of the combined technique. Ann. Surg. 182, 302 - 315, 1975

(100) Weidner F., Hornstein O.P.: Das Problem der regionalen Lymphknotenmetastasen beim malignen Melanom. Arch. Dermatol. Res. 245, 50 - 62, 1972

(101) Weidner F. et al.: Early metastases in regional lymph nodes and prognosis of malignant melanoma. Arch. Dermatol. Res. 256, 167 - 177, 1976

LEBENSLAUF

Als Sohn des Rosenheimer Augenarztes Dr.med. Werner Steinseifer und seiner Ehefrau Inge Steinseifer, geb. Fuchs wurde ich, Peter Steinseifer, am 23. Mai 1948 in München geboren. Von 1954 bis 1959 besuchte ich die evangelische Volksschule in Rosenheim. 1959 wechselte ich in das humanistische Ignatz-Günther-Gymnasium in Rosenheim über, 1967 in das humanistische Kurfürst-Maximilian-Gymnasium Burghausen.
Nach meinem Abitur 1969 studierte ich an der Universität Innsbruck Biologie. Ab Sommersemester 1971 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München. Während meines klinischen Studiums famulierte ich an der Dermatologischen Universitätsklinik in München. Das medizinische Staatsexamen legte ich im Juni 1977 ab.
Die Medizinalassistentenzeit leistete ich in der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Rosenheim und im Internistischen Städtischen Krankenhaus München Pappenheimstraße ab.
Seit 1. Juli 1979 bin ich als Assistenzarzt an der Augenklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr.med. H.-J. Merté).